

Kolesterol u zdravlju i bolesti

Samaržija, Ita; Guettler, Željko

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 373 - 388**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:659752>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kolesterol u zdravlju i bolesti

ITA SAMARŽIJA¹, ŽELJKO GÜTTLER²

¹Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

Domagojeva 2, 10 000 Zagreb

²Ljekarna Tripolski, 31000 Osijek

UVOD

Ljudski je organizam najsavršenija biološka vrsta s brojnim i raznovrsnim anatomskim strukturama te najsloženijom regulacijom međusobno povezanih fizioloških procesa. Osnovne sastojke tako složenog sustava čine, osim vode, različiti proteini, ugljikohidrati, lipidi, hormoni, nukleinske kiseline, vitamini, minerali itd. Pojedine skupine tih osnovnih sastojaka mogu se podijeliti na niz daljnjih podskupina, odnosno pojedinačnih tvari, od kojih svaka od njih ima specifičnu ulogu u organizmu.

Tako se lipidi dijele na sljedeće tri podskupine: fosfolipidi, kolesterol i trigliceridi (neutralne masti). Sastavnice su triglicerida i fosfolipida masne kiseline koje čine dugolančane ugljikovodične organske kiseline (stearinska, oleinska i palmitinska kiselina) vezane za glicerol. Kolesterol, međutim ne sadrži niti jednu masnu kiselinu, premda se njegova sterolna jezgra stvara od dijelova molekula masnih kiselina. Stoga su mnoga njegova fizikalna i kemijska svojstva slična svojstvima ostalih lipidnih tvari, ali ipak nisu istovjetna. Dok trigliceridi u organizmu uglavnom služe za dobivanje energije za različite metaboličke procese, kolesterol i fosfolipidi primjenjuju se za izgradnju plazmatskih membrana (epitelnih, staničnih i subcelularnih) tkiva i organa svuda u organizmu. Kolesterol se također rabi i za druge procese, gdje služi kao supstrat za sintezu steroidnih hormona, sintezu muških i ženskih spolnih hormona, žučnih kiselina, vitamina D itd. (1).

Stoga je višestruka uloga kolesterola u organizmu nezaobilazna, kako u anatomskom, tako i u fiziološkom pogledu, čime se uz njegovu pomoć omogućuje održavanje zdravlja u cjelini. No, zdravstveni problemi nastaju u stanjima dugotrajnog debalansa kolesterola, na što je potrebno reagirati različitim, danas mogućim, pristupima, kako u promjenama životnih navika, tako i pravilnim farmakoterapijskim tretmanom, što je prikazano u ovom radu.

KOLESTEROL I NJEGOVA ULOGA

Osnovnu građu kolesterola čini sterolna jezgra (slika 1). Ona se u cijelosti sintetizira iz više molekula acetil-koenzima A (acetil-CoA) kaskadnom reakcijom.

Sterolna se jezgra pomoću različitih postraničnih lanaca može preinačiti tako da se iz nje stvaraju, ne samo kolesterol, već i kolna kiselina iz koje nastaju žučne kiseline – koje

pomažu u probavi hrane, ili pak mogu nastati mnogi važni steroidni hormoni koji se sintetiziraju i luče iz kore nadbubrežnih žlijezda, jajnika ili testisa.

Nadalje, lipidne strukture u mozgu važni su sastojci u izgradnji staničnih membrana živčanih stanica i sinapsa, mijelinske ovojnice, a uključene su i u funkciju povezivanja glija stanica.

Kolesterola ima 2–5 puta više u mozgu nego u ostalim organima te on čini bitnu komponentu potrebnu za uredno funkcioniranje mozga i baš zato ga u mozgu ima više nego u ostalim organima. U mozgu je, dakle kolesterol bitan za povezivanje stanica što je neophodno za pamćenje i učenje.

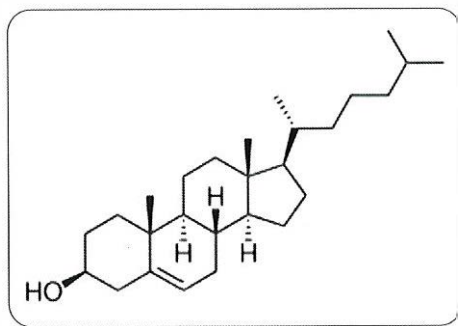
To je, dakle molekula nužna našem organizmu za izgradnju staničnih membrana, nekih hormona i žuči te za rad mozga.

No, kada se govori o kolesterolu, često se pogrešno tumači njegova uloga, jer ukoliko ga ima previše, tada se ističu upravo njegova negativna svojstva, tj. prevelika količina u krvnim žilama može izazvati začepljenje te posljedično prouzročiti srčani ili moždani udar (infarkt). Ipak, kolesterol nije uvijek samo neprijatelj našega zdravlja; on uvelike pomaže u funkcijama mozga, a štetno djeluje tek ako ga ima previše u cirkulaciji.

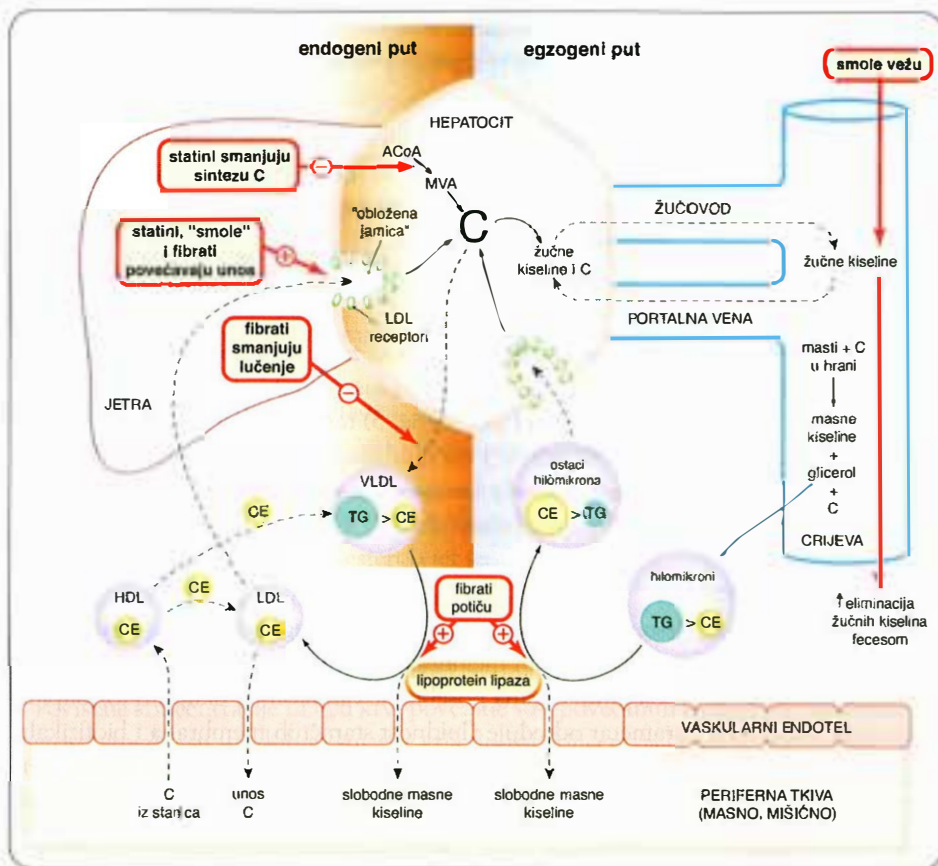
Razina kolesterola u krvi ne određuje istu razinu u opskrbljivanju mozga, jer molekule kolesterola ne prolaze krvnomoždanu barijeru, već glija stanice same proizvode kolesterol potreban njima i neuronima te služi za oblikovanje živčanih završetaka, tj. sinapsa, pomoću kojih komuniciraju živčane stanice. Ukupna količina kolesterola u organizmu vezana je uglavnom za endogenu produkciju, dok je manji dio egzogenog podrijetla. Endogeno prisutan kolesterol u cirkulaciji uglavnom se sintetizira u jetri (70%) a egzogeni dio, organizam dobiva putem hrane (30%) (slika 2). Egzogeni kolesterol se u organizam unosi hranom životinjskog podrijetla i pritom je važno istaknuti da ga treba unositi samo toliko koliko je potrebno za zadovoljavanje vlastitih potreba (do 30%), a ne previše, kao što je to često u našoj populaciji gdje ga se unosi čak do 40%. Hranom uneseni kolesterol apsorbira se iz probavnog sustava i odlazi pomoću hilomikrona do jetre, a ukoliko ga se unosi previše, taloži se i u druga tkiva. Za razliku od toga, endogena produkcija kolesterola odvija se uglavnom u samoj jetri. Brzina sinteze i količina nastalog endogenog kolesterola ovisi o količini kolesterola koji se apsorbira iz hrane.

Regulacija ukupne koncentracije kolesterola u plazmi obavlja se mehanizmom negativne povratne sprege. Visoke koncentracije kolesterola u stanicama hepatocita potiskuju nastajanje enzima *hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaze)* čime se inhibira daljnja sinteza kolesterola.

Preporuke zdravstvenih radnika odnose se na ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola u krvnoj plazmi koje bi trebale biti niže od 5,2 mmol/L. No, postoje različiti čimbenici koji utječu na povišenu koncentraciju kolesterola u plazmi:



Slika 1. Prikaz kemijske strukture kolesterola



Slika 2. Pojednostavljeni prikaz egzogenog unosa kolesterola i endogene produkcije u hepatocitima jetre (2)

- Unos hrane bogate zasićenim mastima (trigliceridima) životinjskog podrijetla povećava koncentraciju kolesterola u krvi za 15–25%. To je posljedica povećanog odlaganja masti u jetri, zbog čega se u njezinim stanicama tada povećava količina acetyl-CoA za tvorbu kolesterola. Stoga je važno uzimati hranu s malo zasićenih masti.
- Ako se pak hranom uzimaju masti koje sadrže izrazito mnogo nezasićenih masnih kiselina, koncentracija kolesterola opada, tj. u krvi se obično ona malo do umjereno smanjuje.
- Manjak inzulina ili hormona štitnjače također povećava koncentraciju kolesterola u krvi, a suvišak hormona štitnjače smanjuje njegovu koncentraciju. To bi moglo biti uglavnom posljedica promjene aktivnosti specifičnih enzima odgovornih za metabolizam lipidnih tvari (2).

Endogeni i/ili egzogeni kolesterol u organizmu potom služi za izgradnju membrana fosfolipidnoga dvosloja, a najveći dio kolesterola koji ne služi za izgradnju staničnih membrana u tijelu upotrebljava se i za tvorbu kolne kiseline u jetri. U kolnu kiselinu pretvara

se čak 80% kolesterola. Kolna kiselina se zatim veže s drugim tvarima, tvoreći žučne kiseline koje potiču probavu i apsorpciju masti iz gastrointestinalnoga trakta.

Mnogo kolesterola odlaze se i u rožnati sloj kože. Zajedno s ostalim lipidima, kolesterol kožu čini vrlo otpornom na apsorpciju tvari topljivih u vodi i na učinke mnogih kemijskih spojeva. Kolesterol i ostali lipidi kože veoma su inertni prema tvarima kao što su kiseline i različita otapala, koji bi inače lako doprli u tijelo. Ti lipidni spojevi također sprječavaju hlapljenje vode iz tijela preko kože. Da nema te zaštite, dnevno bi ishlapilo čak 5–10 L vode (kao u bolesnika s opsežnim opeklinama), umjesto uobičajenih 300–400 mL (3).

Daljnje male količine kolesterola upotrebljavaju se za sintezu hormona: 1) kora nadbubrežne žlijezde za tvorbu mineralokortikoida (aldosterona) i glukokortikoida (kortizola), 2) jajnici za tvorbu progesterona i estrogena, 3) testisi za tvorbu testosterona. Te žlijezde mogu izgrađivati i vlastite sterole i od njih sintetizirati hormone. Biotransformacije kolesterola unutar organizma u odgovarajuće steroidne hormone (aldosteron, kortizol) i spolne hormone mogu se naći u priručniku (1).

Membranski kolesterol

Najvažnija je uloga kolesterola ugrađenog u fosfolipide njegova tvorba specijaliziranih struktura u lipidnom dvosloju staničnih membrana našeg organizma. U odgovarajućim staničnim membranama pojedinih organa posebno je važan omjer ukupnih fosfolipida i kolesterola zato što taj parametar određuje fluidnost staničnih membrana i biofizička svojstva. Što više ima kolesterola ugrađenog u fosfolipidni dvosloj, to je stanična membrana rigidnija (manje fluidna). U tablici 1. i 2. prikazane su razlike u nekim od tih vrijednosti ovisno o tipu membrane.

Tablica 1. Kemijski sastav staničnih membrana (% suhe tvari)

Membrana	Proteini	Lipidi	Ugljikohidrati
Eritrociti (čovjek)	54%	46%	
Jetrene stanice (štakor)	68%	29%	3%
Mijelinska ovojnica	20%	80%	

Tablica 2. Sastav pojedinih membranskih lipida

Membrana	Fosfolipidi	Sfingomielini	Kolesterol
Eritrocit (čovjek)	50%	18%	32%
Jetrena stanica (štakor)	52%	19%	29%

Spomenute lipidne tvari koje, dakako, nisu topljive u vodi, čine osnovu fizikalnog integriteta stanica u organizmu (i selektivnu propusnost membrane). Osim toga, polarni naboji fosfolipida (okrenuti prema ekstracelularnom ili intracelularnom prostoru lipidnoga dvosloja) smanjuju površinsku napetost na granici membrana i okolne tekućine.

Fosfolipidi i kolesterol važni su i za tvorbu strukturnih elemenata u staničnim membranama, što pokazuje i polagana izmjena tih tvari u većini tkiva, osim jetre, koje traju mjesecima ili godinama. Na primjer, njihova funkcija u moždanim stanicama, koja omogućuje procese pamćenja, uglavnom je povezana s neuništivošću njihovih fizikalnih svojstava.

Cirkulirajući kolesterol

Distribucija cirkulirajućeg kolesterola po organizmu odvija se pomoću lipoproteina koji čine bjelančevine za transport lipida u krvi.

Lipoproteini se međusobno razlikuju prema gustoći te ih se može svrstati u nekoliko podskupina:

1. hilomikroni – koji prenose lipide iz hrane (egzogene), trigliceride i kolesterol;
2. VLDL (*very low density lipoprotein*) – prenose endogene lipide;
3. LDL (*low density lipoprotein*) – raznosi endogeni kolesterol u stanice stijenke arterija u kojima se nakuplja mast, tj. on polako oblaže unutrašnjost krvnih žila koje se sužavaju. LDL se stoga naziva i »loš kolesterol« jer je:
 - čimbenik rizika za koronarnu bolest, aterosklerozu;
 - zakrečuje i začepљуje arterije, vodi prema srčanim i moždanim udarima.Može se smanjiti kombinacijom dijeta i tretmanom lijekovima.
Povišene koncentracije LDL u krvi povezane su s povećanim rizikom od ateroskleroze, a osobito ako su istodobno snižene vrijednosti koncentracije HDL. Zato je od kliničkog značenja važno poznavati kvocijent LDL/HDL.
4. HDL (*high density lipoprotein*) – prenosi suvišan kolesterol iz perifernih tkiva u jetru, tj. čisti arterije od ateroma. Stoga se HDL naziva »dobar kolesterol«. On:
 - oslobađa krvožilni sustav od viška kolesterola;
 - smanjuje rizik od srčanog udara.Njegova se razina u krvi povećava kretanjem i vježbom.
5. Lp(a) je »vrlo loš kolesterol« (na LDL čestice vezan je plazminogenu sličan protein):
 - čimbenik je rizika za koronarnu bolest, aterosklerozu;
 - čini se da zgrušava krv i sužava stijenke arterija.Nije poznat tretman za snižavanje njegove razine u tijelu, osim što acetilsalicilna kiselina i crno vino mogu imati neki pozitivan učinak.
Sastav lipoproteina u organizmu također varira, što je prikazano u tablici 3.

DISLIPIDEMIJE

Poremećaji kod kojih pojedini lipidi odstupaju od navedenih normalnih vrijednosti kroz duži vremenski period dovode do dislipidemija (bolesnih stanja).

Ukoliko se javljaju poremećaji kod kojih je kolesterol povišen tj. hiperkolesterolemija, nastaju promjene u pojedinim krvnim žilama, što čini faktor rizika u nastanku i progresiji kroničnih bolesti kardiovaskularnog sustava i bolesti drugih organa (bubrežne bolesti,

Tablica 3. Razlike u omjeru lipidnih tvari i proteina između pojedinih vrsta lipoproteina. LDL čestice sadrže najviše kolesterola.

VRSTA LIPOPROTEINA	TRIGLICERIDI (neutrale masti) %	KOLESTEROL (slobodan i esterificiran) %	FOSFOLIPIDI %	PROTEINI %
kilomikroni	84	7	7	2
VLDL	50	24	18	8
LDL	11	46	22	21
HDL	8	20	22	50

Razina normalnih vrijednosti pojedinačnih lipida u serumu trebala bi iznositi:

Ukupni kolesterol < 5,0 mmol/L

LDL-kolesterol < 3,0 mmol/L

HDL-kolesterol > 1,0 mmol/L

Trigliceridi < 1,7 mmol/L (2).

glukemije u dijabetičara, hipertenzije, proteinurije, anemije itd.). Stoga, kolesterol u krvnoj plazmi postaje problem ako ga ima previše, jer visoke razine kolesterola povećavaju rizik na krvožilnom sustavu te posljedično nastanak bolesti srca i oštećenje mozga. Visoki kolesterol uzrokuje sužavanje krvnih žila pomoću masnih naslaga, odnosno plakova te nastanak ateroskleroze. To može dovesti do bolesti srca (koronarna bolest srca), srčanog udara = infarkta miokarda (ako se smanji ili blokira opskrba srca krvlju) ili moždanog udara (ako se smanji ili blokira opskrba krvlju jednog dijela mozga). Bolesti kardiovaskularnog sustava su brojne i vrlo učestale u današnjoj populaciji. Među čimbenicima rizika za nastanak tih bolesti kao i onih koje zahvaćaju koronarne krvne žile, su osim hiperlipidemije: hipertenzija, pušenje, šećerna bolest, pozitivna obiteljska anamneza, pretilost i snižena koncentracija HDL-kolesterola, koji upija višak kolesterola i transportira ga u jetru gdje se razgrađuje (4).

Zbog svega navedenog, važno je uvijek isticati da su uzroci visokom kolesterolu u krvi vezani za nekoliko čimbenika i to:

- prehranu bogatu zasićenim mastima (životinjskog podrijetla)
- nedovoljnu tjelesnu aktivnost
- prekomjernu tjelesnu težinu (BMI >30)
- dob i spol (u žena nakon menopauze)
- obiteljsku hiperlipidemiju
- dijabetes melitus
- hipotireozu i sl.

Nasuprot tome, ako je kolesterol u organizmu snižen, tada nastaju hipokolesterolemije. Uzrok nastanka mogu biti hipertireoza, malapsorpcija i malnutricija, teška jetrena bolest, poput kroničnog hepatitisa ili ciroze jetre i sl. Prenske razine kolesterola također nisu pogodne jer taj nedostatak u mozgu stoji u pozadini nastanka Alzheimerove bolesti pri čemu se gube sinapse. Manjak isporuke kolesterola iz glija stanica neuronima povezan je s bjelančevinom nazvanom apolipoprotein E (apo E). Apo-E se nalazi u većini

lipoproteinskih čestica i ima središnju ulogu u kontroli koncentracije kolesterola u krvi. Tri su izooblika apo-E koji se označuju kao apo-E2, apo-E3 i apo-E4, a oni posjeduju različit afinitet vezanja za LDL-receptor. Apo-E4 vezan je uz patogenezu periferne koronarne arterijske bolesti i neurodegenerativni poremećaj, npr. obiteljski oblik Alzheimerove bolesti, dok apo-E2 štiti od ateroskleroze, infarkta miokarda i nastanka Alzheimerove bolesti. Manjak isporuke kolesterola sinapsama vjerojatno nastaje zbog preniske razine apolipoproteina E4 preko kojega se odvija taj proces. Preniska razina apo-E4 može biti vezana za njegov genetski poremećaj ili uz starosnu dob povezani poremećaj. Kada je smanjen apo-E2 u serumu, tada je također povećan rizik od nastanka navedenih bolesti.

Važno je napomenuti i da su demenzivne bolesti, među koje spada i Alzheimerova demencija, povezane s pojačanom produkcijom i nakupljanjem neurotoksičnog beta-amiloida, odnosno beta-amiloidnih plakova, što dovodi do odumiranja funkcije mozga i problema s pamćenjem. Na molekularnoj razini dolazi do razaranja živčanih stanica i dezintegriteta proteinskih molekula te tada neke od molekula ostaju izolirane ili pak neke druge tvore iskrivljene niti vlakana. Intenzitet sinteze beta-amiloida u mozgu ovisi o djelovanju alfa, beta i gama-sekretaze. Djelovanjem alfa-sekretaze nastaje topljiv oblik beta-amiloida, koji se lakše odstranjuje iz međustaničnoga prostora moždanoga tkiva, za razliku od beta i gama sekretaze koje daju netopljive oblike beta-amiloida, koji se ne odstranjuju iz moždanoga tkiva, već razaraju živčane stanice. Preniska, kao i previsoka, koncentracija kolesterola dovodi do debalansa aktivnosti sekretaza, što u konačnici razvija kliničku sliku Alzheimerove bolesti (5). Manjak kolesterola može izazvati i hemoragičnu kap (nastalu krvarenjem) jer tada krvne žile u mozgu postaju mekane i krhke (oslabljena im je lipidna struktura), što je suprotno previsokom kolesterolu koji izaziva ishemičnu kap (zbog začepljenja krvnih žila).

Zbog svega navedenog, u očuvanju vlastitoga zdravlja i produženja životnog vijeka, potrebno je održavati razinu kolesterola u granicama normale. Preporuča se izbjegavati unos hrane bogate životinjskim masnoćama, potom smanjiti unos kolesterola hranom na manje od 200 mg/dan, paziti da masnoć koje se pojedju budu biljnog podrijetla, pripremati hranu na pari ili u vodi, unositi raznoliku hranu s mnogo voća i povrća, povećati unos topljivih vlakana (žitarice), konzumirati ribu (tri obroka na tjedan), promijeniti način života, poput povećane fizičke aktivnosti, povećati nadzor nad tjelesnom težinom, prestati pušiti te nastojati živjeti sa što manje stresa jer i on može povisiti kolesterol. Ukoliko se svega toga ne pridržavamo, možemo imati dalekosežne posljedične učinke i na oslabljenu kvalitetu života i/ili skraćenje životnog očekivanja.

HIPOLIPEMICI

Kada su lipidi dugotrajno povišeni (hiperlipidemije), unatoč svim promjenama životnih navika i pokušajima uklanjanja svih faktora rizika, potrebno je započeti liječenje uz pomoć dokazano učinkovitih lijekova – hipolipemika, dostupnih na našem tržištu.

Hipolipemici, dakle modificiraju razinu lipida, a nalaze se grupirani prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATK klasifikaciji lijekova) (6) u skupini C 10 pod nazivom: Pripravci koji modificiraju lipide (Hipolipemici). Podijeljeni su u pet

podskupina i to: statini, fibrati, nikotinska kiselina, ostali: ezetimib i omega 3 kiseline te kombinacije.

Postoje točne smjernice u propisivanju hipolipemičkih lijekova (7). Ipak, najjednostavnija se podjela terapijskog tretmana pojedinim podskupinama hipolipemika može svesti na sljedeće:

- kod hiperkolesterolemija, liječenje se provodi uz primjenu jednog od statina i/ili ezetimiba;
- kod hipertrigliceridemija, liječenje se provodi uz primjenu fibrata;
- kod kombiniranih hiperlipidemija odabir liječenja je sljedeći:
 - a) kada su povišeni trigliceridi i uz umjereno povećan kolesterol u krvi, tada se liječenje provodi fibratima uz dijetu i druge mjere;
 - b) ako prevladava povišena razina kolesterola kod kombinirane hiperlipidemije, tada se liječenje provodi statinima uz dijetu i druge mjere.

Zbog farmakoekonomske opravdanosti i velikih troškova liječenja hiperlipidemija, postoje smjernice Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) za propisivanje lijekova iz skupine statina kod primarne i sekundarne prevencije bolesti srca i krvnih žila. Ti su kriteriji i indikacije:

1. u primarnoj prevenciji za bolesnike kojima je nakon tromjesečnog pridržavanja dijeta vrijednost ukupnog kolesterola iznad 7 mmol/L i to u dva laboratorijska nalaza s razmakom od tri mjeseca.
2. za sekundarnu prevenciju u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemički cerebralni infarkt, tranzitornu ishemičnu ataku, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest, ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja, te za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti uz vrijednosti ukupnog kolesterola iznad 5 mmol/L.

Primarna i sekundarna prevencija bolesnika može se započeti u bolesnika mlađih od 70 godina (8).

Pri liječenju hiperkolesterolemija najprije se provode opće mjere, a ukoliko se njima ne postignu zadovoljavajuće snižene vrijednosti kolesterola tijekom tri mjeseca, liječnici propisuju farmakoterapiju hipolipemicima (9).

Statini

Prvi izbor u liječenju hiperkolesterolemije su lijekovi zvani statini ili inhibitori *hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-Co A reduktaze)* kojima se smanjuje sinteza (produkcija) kolesterola.

Iz skupine statina u Hrvatskoj su registrirani pripravnici:

fluvastatin – Lescol

simvastatin – Astax, Lipex, Lipterra, Protecta, Simcard, Simvastatin, Simvax, Statex, Vasilip

atorvastatin – Artas, Atoris, Atorvastatin, Atorvox, Liptin, Medistatin, Sortis, Torvas, Tulip

rosuvastatin – Crestor.

U Registru lijekova RH također je o svakom statinu pojedinačno naznačeno i ime proizvođača te podaci koji pomažu u pravilnom izdavanju lijeka, njegovoj uporabi, specifičnostima doziranja ovisno o vrsti lipidemije, vremenskom tijeku njihove primjene te plaćanju troškova lijeka od HZZO-a.

Statini djeluju u jetri gdje smanjuju sintezu endogenog kolesterola. Mehanizam djelovanja vezan je za inhibiciju enzima *hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze* koja katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat (10). Time ovi lijekovi koče rani stupanj sinteze kolesterola. Smanjenjem količine intracelularnog kolesterola, inhibitori tog enzima povećavaju sintezu LDL-receptora, što povećava prijelaz LDL-a u jetrene stanice. Konačni je rezultat sniženje ukupnog i LDL-kolesterola u serumu. Stoga ovi lijekovi pripadaju danas važnoj skupini hipolipemika, odnosno pripravaka za snižavanje serumskih lipida.

Postoje dokazi o tome da statini smanjuju, osim koncentracije kolesterola u krvi, i koncentraciju C-reaktivnog proteina (CRP) koji je marker upale i pretkazatelj rizika od kardiovaskularne bolesti, što podupire terapijsku pogodnost tih lijekova. Naime, stvaranje aterosklerotskoga plaka ovisi o međudjelovanju stanica imunološkog sustava, citokina i adhezivnih molekula s lipidima, trombocitima i endotelnim stanicama krvnih žila. Stoga upala ima ulogu u početnoj fazi bolesti koronarnih arterija.

U novije vrijeme, prema nekim studijama (11, 12, 13), zapažen je pozitivan učinak statina na moždane funkcije, osobito u Alzheimerovoj bolesti (naročito ako ih se rabi preventivno). To se povezuje sa zaštitom moždanih arterija, jer moždana ishemija zbog dugoročnog začepjenja krvnih žila oštećuje krvno-moždanu barijeru zbog koje ne dolazi do pravilnog i ujednačenog odstranjivanja bilo koje forme beta-amiloida iz moždanoga tkiva. Statini prolaze krvno-moždanu barijeru i lokalno smanjuju količinu kolesterola u neuronima. Kolesterol stvoren u glija stanicama glavna je komponenta mijelina i bitan je dio staničnih membrana, a snižavanje serumskog kolesterola, kao i onog u moždanim stanicama, za posljedicu ima smanjenje lipidne mikroviskoznosti i smanjenje ekspresije serotoninских receptora na površini membrane te smanjenje ulaska serotoninina u stanice. Serotonin je dio inhibitornog mehanizma impulzivnog ponašanja.

Također postoji niz kontradiktornih studija (14, 15, 16) na staničnim kulturama, pokusnim životinjama i ljudima (epidemiološki i biokemijski podaci) koje govore o povezanosti smanjenja razine kolesterola u mozgu s Alzheimerovom bolešću. Stoga su točne spoznaje na ovom području danas još nepotpune.

Dijetalnom prehranom također dolazi do snižavanja kolesterola, međutim ne kao pri uzimanju hipolipemika i nije dokazana uzročno posljedična veza s promjenama raspoloženja. Ipak, bilježi se relativno smanjenje kognitivnih funkcija.

Pri donošenju odluke liječnika o propisivanju hipolipemika, svakako treba imati na umu da su navedene nuspojave zabilježene u relativno malog broja bolesnika, dok uzimanje hipolipemika kod hiperkolesterolemija donosi značajnu korist u prevenciji koronarne bolesti (17).

Vežano za naćin uporabe i doziranje statina, treba napomenuti da se svi statini primjenjuju samo peroralno (per os), a najbolje ih je primjenjivati navećer kada je njihova ućinovitost najveća, jer je tijekom noći metabolizam lipida najaktivniji. To znaći da je većernjom primjenom lijeka najbolje usklaćen kronofarmakološki ritam (18).

Lijećenje je potrebo uvijek započeti nižiim dozama, a tek nakon ćetiri tjedna primjene postupno se povisuju doze, sve do postizanja ciljnih vrijednosti kolesterola u krvi. Lijek se primjenjuje u dozama od 5 do 10 mg pa sve do najviše 80 mg dnevno, i to jednom navećer ili, ako je potrebno, podijeli se u dvije doze, od kojih jedna obvezno treba biti navećer.

Dvostrukim povišenjem doze (npr. od 10 mg na 20 mg), snizuje se vrijednost LDL kolesterola samo za 6%, što se naziva »pravilo 6%«. To je dakle ogranićenje lijećenja statinima. Ipak, najpotentniji među njima pokazao se rosuvastatin, a nešto slabiji atorvastatin.

Inhibitori resorpcije kolesterola

Od 2002. godine na tržištu se nalazi i skupina lijekova koji se nazivaju inhibitori resorpcije kolesterola. Predstavnik je te skupine ezetimib (2-azetidini) koji smanjuje resorpciju egzogenog kolesterola u probavnom sustavu (unesenog hranom).

Indikacijsko područje za primjenu tog lijeka su također primarne hiperkolesterolemije te se stoga ezetimib naziva i hipokolesterolemik. Primjenjuje se u monoterapiji ili u kombinaciji sa statinima. Preporučena je doza 1 tbl. od 10 mg na dan (uz odgovarajuću dijetu). Na tržište dolazi pod zaštićenim imenom Ezetrol (tbl. 10 mg) u monoterapiji, a u kombinaciji sa statinom pod zaštićenim imenom Inegy.

Mehanizam djelovanja te nove skupine lijekova, ćiji je prvi predstavnik ezetimib, odvija se u probavnom sustavu gdje selektivno onemogućuje apsorpciju kolesterola iz tankoga crijeva. Naime, u luminalnoj (ćetkastoj) membrani epitelnih stanica crijeva nalazi se proteinski transporter, pod nazivom Niemann-Pick C1-like 1 protein (NPC1L1), preko kojega se odvija transport kolesterola i fitosterola iz lumena crijeva do enterocita, gdje se obavlja esterifikacija sterola i ugradnja u hilomikrone. NPC1L1 protein je odgovoran za oko 70% apsorpcije kolesterola iz crijeva. Ezetimib se veže na resice tankoga crijeva i stupa u interakciju s tim sterolnim NPC1L1 transporterom (19). Na taj se naćin najvjerojatnije sprječava povezivanje NPC1L1 s klatrinskim vezikulama (klatrin/AP2 kompleks), tj. klatrinom posredovane endocitoze, koja je glavni put prenošenja makromolekula u citoplazmu kod eukariota. Time se inhibira apsorpcija kolesterola, što smanjuje unos kolesterola iz crijeva u jetru. Ezetimib, dakle inhibira intestinalnu apsorpciju kolesterola iz hrane i bilijarnog kolesterola bez ućinka na apsorpciju vitamina topljivih u mastima, triglicerida ili žućnih kiselina. Ovaj lijek može biti ućinkovit i kod bolesnika koji ne podnose statine ili kada je kontraindicirana primjena statina. On dovodi do snižavanja razine LDL kolesterola za 15%. Stoga je ezetimib kao prvi predstavnik hipolipemika iz ove skupine inhibitora, dopuna u novim mogućnostima lijećenja hiperkolesterolemija, a time i doprinos u ućinkovitijoj farmakoterapiji.

S obzirom na sinergistićki ućinak sa statinom, može se primjenjivati istodobno oba lijeka (ezetimib + simvastatin) te se tada postiže dodatno sniženje LDL kolesterola (20).

Od nedavno su registrirani i neki hipolipemici kao fiksne kombinacije. To su u skupini C 10 BA: inhibitori HMG CoA reduktaze s drugim hipolipemicima. Inegy tablete primjenjuju se kao jednokratna večernja doza, a sadrže ezetimib (10 mg) + simvastatin (10, 20, 40 ili 80 mg). Kada je razina kolesterola veća od 6 mmol/L, indicirana je primjena ezetimiba kao dodatka liječenju statinima. Tada se primjenjuje navedena fiksna kombinacija - Inegy. To je korisna dvojaka inhibicija, koja se odvija na dvije razine, tj. u jetri i crijevima, i tako djeluje na dva glavna izvora dolaska kolesterola u krv. Time je dakle inhibirana produkcija i resorpcija kolesterola.

Različite koncentracije simvastatina u kombiniranom pripravku omogućuju adekvatno sniženje kolesterola u individualnom odabiru liječenja. Primjerice, kombinacijom ezetimiba u dozi od 10 mg i simvastatina u dozi od 10 mg smanjuje se LDL-kolesterol, isto kao što bi se to postiglo monoterapijom simvastatina tek u njegovoj maksimalnoj dozi od 80 mg (21).

Niz kliničkih pokusa dokazao je učinkovitost takvih kombiniranih pripravaka i dodatno pokazao da se ne povećava rizik od nuspojava (od kojih su miopatije najopasnije) (22).

Danas postoji također registrirana kombinacija statina s blokatorom kalcijevih kanala koji se primjenjuje kod bolesnika s istodobnom hipertenzijom i hiperkolesterolemijom. To je pripravak koji se nalazi u Registru lijekova RH pod nazivom: Ostale kombinacije inhibitora HMG CoA reduktaze (atorvastatin + amlodipin - Caduet). Taj se pripravak nalazi u obliku film tableta koje sadrže dvije koncentracije atorvastatina (5 ili 10 mg) + 10 mg amlodipina.

Neželjeni učinci hipolipemika

Specifični neželjeni učinci statina vezani su za: miopatije (slabost u mišićima i mišićna bol), rabdomiolizu (raspadanje poprečnoprugastih mišića, a javlja se vrlo rijetko, ali je to najteži oblik), potom porast kreatin-kinaze (CK) više od 10x od gornje granice, povećanje aktivnosti transaminaza u krvi (više od 3x od gornje granice), ali nije odraz oštećenja jetrenih stanica, zatim manje specifično: bol u trbuhu, mučnina, opstipacija (zatvor), opća slabost, glavobolja, vrtoglavica, osip, svrbež, opadanje kose, grčevi, pankreatitis, angioedem itd.

Prema podacima za praćenje nuspojava na Novom Zelandu zabilježen je općeniti porast prijavljenih nuspojava vezanih za uzimanje statina, uz istodobni porast psihijatrijskih nuspojava. Radi se o poremećajima raspoloženja, pamćenja, spavanja i percepcije (23).

Mnogi od poremećaja raspoloženja i percepcije rezultirali su suicidalnošću, agresivnim ponašanjem i paranojom. Prijavljene su ukupno 203 psihijatrijske nuspojave povezane s primjenom statina, 77 s primjenom fibrata i 5 uz primjenu ezetimiba, s ukupno 364 opisane psihijatrijske reakcije. U 40 slučajeva ponovnim je izlaganjem hipolipemicima došlo do povrata psihijatrijskih poremećaja, što potvrđuje povezanost nuspojave i lijeka (17). Značajna je pojava agresivnog ponašanja koje obično nastupi unutar tjedan dana do dva mjeseca od početka primjene lijeka, a nestane nakon izostavljanja lijeka. Bolesnici iz navedenih slučajeva uzimali su preporučene doze statina ili ezetimiba.

Vjerojatnost za nastanak nuspojava povećava se i pri interakcijama statina s nekim lijekovima (varfarin, digoksin, eritromicin, propranolol, ciklosporin itd.) (24, 25, 26, 27).

Isto tako treba pripaziti i na interakcije statina s nekim prehrambenim namirnicama te se tada uz njih ne bi trebao konzumirati sok od grejpa, naranče, šipak, brusnice i sl. jer to voće sadrži tvari koje blokiraju isti P450 enzim koji također razgrađuje lijek te se posljedično pojačava učinak statina.

Podaci o nuspojavama prijavljenim Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji pokazuju da se u veljači 2006. godine bilježilo porast amnezije i depresije uz pravastatin, simvastatin i atorvastatin (28, 29).

Budući da statini i ezetimib imaju različite mehanizme djelovanja, sa zajedničkim krajnjim rezultatom – sniženjem kolesterola – upravo se to sniženje kolesterola smatra osnovom u nastanku psihijatrijskih nuspojava pri primjeni navedenih lijekova.

Također postoje kontraindikacije za primjenu statina, kao što su: aktivna bolest jetre, povišene vrijednosti serumskih transaminaza te trudnoća i dojenje. Treba naglasiti i to da su statini kontraindicirani kod trudnica i žena generativne dobi te su navedeni u skupini X prema klasifikaciji FDA (Food and Drug Administration) što znači da su ispitivanja na ženama ili životinjama dokazala štetne učinke za plod.

Na tržištu postoji niz hipolipemijskih pripravaka u slobodnoj prodaji (OTC-lijekovi) pod različitim nazivima. To su pripravci koji sadrže biljne sterole (sterine) kemijski srodne kolesterolu. Najprisutniji su steroli u biljkama: sitosterol, stigmasterol i kampesterol, koji se izdvajaju iz prirodnih izvora i koncentrirani nalaze u gotovim pripravcima. Oni djeluju tako da blokiraju apsorpciju kolesterola u probavnom sustavu gdje se natječu za iste receptore. Također se pokazalo da pripravci crvenč rize i polikonazol na prirodan način snižuju razinu kolesterola. Crvena riža (*Monascus purpureus*) obiluje aktivnim tvarima – monakolinima – koji se smatraju prirodnim statinima, što znači da oni inhibiraju enzim *HMG-CoA reduktazu*, odgovornu za sintezu kolesterola. Polikonazol, izoliran iz različitih prirodnih izvora, prisutan je u proizvodima koji inhibiraju stvaranje kolesterola, ali ne djeluje na enzim *HMG-CoA reduktazu* već na inhibiciju drugih enzima u jetri (30). Neki od dostupnih OTC pripravaka koji se mogu primjenjivati za snižavanje kolesterola u krvi su: Omelip, Rizolip, Dietpharm – Fitosterol, Fitosterol Omega 3, Kolestat ESI – Normolip 5, Krka – Herbion Allium, Natural Wealth – Kolcsanol, Natrol – Cholesterol Balance i Aktival – Češnjak. Stoga je primjena tih pripravaka korisna u prevenciji nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kod osoba s povišenom razinom kolesterola.

ZAKLJUČAK

Kolesterol je lipidna tvar nužna našem organizmu jer je uključena u izgradnju staničnih membrana, sintezu nekoliko hormona, žuči i sl.

Podrijetlo u krvi može biti endogeno (70% nastaje sintezom u jetri) i egzogeno (30% unosi se hranom u organizam).

Normalne vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi trebale bi biti do 5 mmol/L i LDL kolesterola do 3 mmol/L, dok su velika odstupanja od tih vrijednosti u pravcu hiperko-

lesterolemija rizik u nastajanju različitih poremećaja, osobito na stijenkama krvnih žila, odnosno nastanka kardiovaskularnih i cerebralnih bolesti.

Kod hiperkolesterolemija primjena hipolipemika donosi značajnu korist u prevenciji kardiovaskularnih (koronarnih) bolesti.

Statini su najpropisivaniji lijekovi iz skupine hipolipemika u svijetu i smatraju se sigurnima.

Pri liječenju hiperkolesterolemija, moguća je istodobna primjena statina i ezetimiba jer imaju različite mehanizme djelovanja sa zajedničkim krajnjim rezultatom, a to je sniženje lipida (kolesterola).

Preniske razine kolesterola (hipokolesterolemije) također nisu poželjne i mogu biti povezane s poremećajima u mozgu, a manifestiraju se demencijom (Alzheimerova bolest) i sl.

Statini prolaze krvno-moždanu barijeru i lokalno smanjuju kolesterol (jer je kolesterol stvoren u gliju stanicama glavna komponenta mijelina i bitan je dio staničnih membrana).

Preveliko sniženje kolesterola hipolipemicima smatra se osnovom u nastanku psihijatrijskih nuspojava.

Hipolipemici poput statina mogu također izazvati nuspojave, od kojih su miopatija i rabdomioliza najopasnije.

Premda sniženje serumskog kolesterola manje utječe na snižavanja kolesterola u moždanim stanicama, to ipak ima za posljedicu smanjenje lipidne mikroviskoznosti i smanjenje ekspresije serotoninskih receptora te smanjenje ulaska serotonina u stanicu koji bi inhibirao mehanizme impulzivnog ponašanja.

Iz svega navedenoga može se zaključiti da kolesterol treba držati pod kontrolom kako u zdravlju tako i u bolesti.

Nije dobro kada ga u krvotoku ima previše jer se tada taloži u stijenke krvnih žila, dovodi do njihova sužavanja, odnosno ateroskleroze te razvoja koronarne bolesti srca. Povećava se rizik od srčanog udara i drugih kardiovaskularnih bolesti.

S druge pak strane nije niti dobro kada kolesterola ima premalo jer se to može odraziti na poremećaje u strukturi bioloških membrana, sintezi steroidnih hormona, žučnih kiselina te otežanim funkcijama pojedinih organa, a napose promjenama u mozgu gdje dolazi do propadanja njegove funkcije (a posljedično poremećaja u pamćenju, promjenama u ponašanju i sl.).

Uloga farmaceuta u izdavanju hipolipemika je značajna budući da se oni vrlo često propisuju na ponovljive recepte te zbog toga pacijenti ne moraju redovito odlaziti liječniku, nego samo ljekarniku u ljekarnu. Tu se daje ljekarniku veliki prostor u savjetovanju i praćenju nuspojava na koje bi se pacijenti eventualno mogli žaliti ili koje bi se mogle saznati na temelju pitanja o njihovu općem stanju.

Cholesterol in health and disease

by I. Samaržija and Ž. Güttler

A b s t r a c t

Cholesterol belongs to the lipid molecule with steroidal structure. It is a constituent of the cell membrane structure in our body. It also plays an important role as a basic molecule (the source) in the synthesis of different steroid hormones, such as: corticosteroids (glucocorticoid – cortisol and mineralocorticoid – aldosteron), male and female hormones (testosterone, progesterone and estrogens), 1.25-dihydroxycholecalciferol (vitamin D3), as well as production of bile acids, involved in many different functions (regulatory processes).

Endogenous production of cholesterol takes place mainly in the liver (inside the hepatocyte) and represents about 70% of total cholesterol. The rest of 30% of total cholesterol is derived from the food. In the case of increased intake or increased production of cholesterol, hypercholesterolemia may occur.

High level of cholesterol in the blood is not favorable, because it can be precipitated inside the blood wall, which consequently leads to atherosclerosis and coronary diseases. Increase of heart attack and other cardiovascular diseases also appears.

The cure of this condition is possible by using different approaches, such as lowering the intake of food containing triglyceride and increasing physical activity. If that is not enough to normalize the level of serum cholesterol, it is necessary to proceed with pharmacological approach. There are well-known drugs available on our market, under the name statins (fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin), which inhibit endogenous cholesterol production by inhibiting HMG-CoA reductase. Also, another drug ezetimib, which belongs to the new class of drugs, inhibits re-absorption of cholesterol inside the gastrointestinal tract by blocking transporter NPC1L1, responsible for its transfer from lumen to enterocyte.

Lowering cholesterol under the normal level is also not favorable, because the appearance of possible side effects, such as depressive symptoms, becomes visible.

From another point of view, low level of cholesterol can be reflected in a disbalance (putting out of order) of biological membrane structure, synthesis of steroidal hormones, bile acids production, as well as delayed function of particular organs. Also, changes in brain function connected with lack of cholesterol can be manifested as memory defect, changes in behavior and so on.

For all the above mentioned reasons, it can be concluded that the value of cholesterol must be kept within the normal control level, (i.e. not high and not too low = not hyper- or hypo-cholesterolemic state), to prolong human health and life.

Literatura – References

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK: Farmakologija, Prvo hrvatsko izdanje, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb, 2006.
2. Grupa autora: Štrausova Medicinska biokemija, Urednice: Čvorišćec D, Čepelak I, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
3. Guyton AC, Hall JE: Medicinska fiziologija, Metabolizam lipida, Medicinska naklada, Zagreb, 2006.
4. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2008.
5. Nagaendran K, Feldman H: Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease, *J Neurol Sci*, 2009; 230-234.
6. Bencarić L: Registar lijekova u Hrvatskoj, Zagreb-III/2011, Udruga poslodavaca u zdravstvu, 54/2011.
7. Knežević A, Vitezić D: Smjernice u propisivanju hipolipemičkih lijekova. U: Osnove kliničke farmakologije, Urednici: Francetić I, Vitezić D., Medicinska naklada Zagreb, 2007; 245-252.
8. Vrhovac B i suradnici: Farmakoterapijski priručnik, 5. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2007.
9. Marušić S, Lisičić A, Gojo-Tomić N, Božikov V: Farmakoterapija hiperlipidemija, *Pharmaca*. 2010; 48: 46-60.
10. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Arzneimittelwirkungen. 8. izdanje. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
11. Sučić M: Lipidi i moždani udar, *Medicus*. 2001; 10:(1) 49-54.
12. Eckert GP, Wood WG, Mueller WE: Statins: drugs for Alzheimer's disease? *J Neural Transm*. 2005; 112:(8)1057-1071.
13. Szwaast SJ, Hendrie HC, Lane KA, et al.: Association of statin use with cognitive decline in elderly African Americans. *Neurology*. 2007; 69: 1873-1880.
14. Höglund K, Wallin A, Blennow K: Effects of statins on beta-amyloid metabolism in humans: potential importance for the development of senile plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006; 185: 87-92.
15. Biondi E: Statine-like drugs for the treatment of brain cholesterol loss in Alzheimer's disease. *Curr Drug Saf*, 2007; 2(3): 173-176.
16. Fonseca AC, Resende R, Oliviera CR, Pereira CM: Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: current controversies. *Exp Neurol*. 2010; 223 (2): 282-293.
17. Kalinić Grgonić H i sur.: Psihijatrijske nuspojave statina, fibrata i ezetimiba, Bilten o lijekovima. svibanj 2007; 19.
18. Samaržija I, Klarić D: Kronofarmakologija, *Pharmaca*. 2007; 45: 34-50.
19. Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, Li BL, Song BL: The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*. 2008; 7(6): 508-519.
20. Mirošević G: Liječenje hiperkolesterolemije. Bilten o lijekovima. Klinički bolnički centar Zagreb, ožujak 2009; 3: 9-11.

21. Neal RC, Jones PH: Complementary therapy to target LDL cholesterol: the role of the ezetimibe/simvastatin combination, *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2: 31–38.
22. Farmer JA: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia, *Curr Atheroscler Rep.* 2009, 11. 81–82.
23. Sinzinger H, et al.: Sleep disturbance and appetite loss after lovastatin, *Lancet.* 1994; 343: 973.
24. Priručnik Interakcije lijekova, Urednica Hrvatskog izdanja: Jakševac Mikša M, HFD. Zagreb:1998.
25. Micromedex® Healthcare Series, Thompson MICROMEDEX. 2009; 141: expires 9/2009.
26. Grau E, Perella M, Pastor E: Simvastatin-oral anticoagulant interaction. *Lancet.* 1996; 347: 405–406.
27. Maltz HC, et al: Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporin. 1999; 33: 1176–1179.
28. Duits N, Bos FM: Depressive symptoms and cholesterol-lowering drug, *Lancet.* 1993; 341: 114.
29. Lechleitner M, et al.: Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin, *Lancet.* 1992; 340: 910.
30. Vranešić Bender D i Krstev Barać S: Kolesterol pod kontrolom inPharma. 2010; 5: 42–45.

Primljeno 15. ožujka 2011.